

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. September 2005 (15.09.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/085829 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **G01N 27/414**,
33/487

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/002128

(22) Internationales Anmeldedatum:
1. März 2005 (01.03.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 010 635.5 2. März 2004 (02.03.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MICRONAS GMBH** [DE/DE]; Hans-Bunte-Strasse
19, 79108 Freiburg i.Br. (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BAUMANN, Werner**
[DE/DE]; Riedmattenstrasse 18, 77815 Bühl (DE).
LEHMANN, Mirko [DE/DE]; Sudetenstrasse 4, 79117
Freiburg (DE). **FREUND, Ingo** [DE/DE]; Eichrodtstrasse
1, 79117 Freiburg (DE). **GAHLE, Hans-Jürgen** [DE/DE];
Panoramastrasse 13, 79312 Emmendingen (DE).

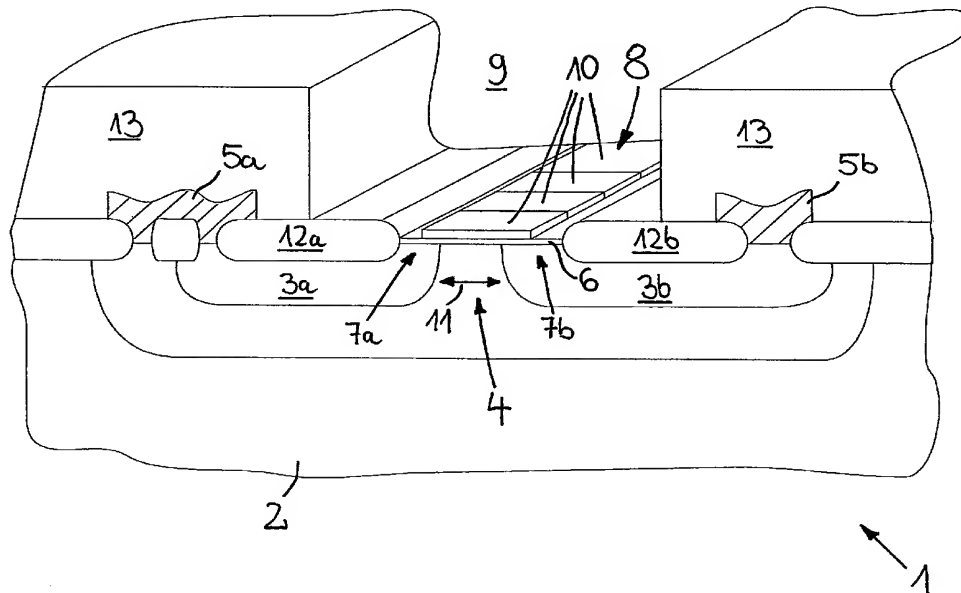
(74) Anwalt: **HUWER, Andreas**; Grünwälderstrasse 10-14,
Postfach 1305, 79013 Freiburg i.Br. (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: FIELD EFFECT TRANSISTOR FOR MEASURING BIOCOMPONENTS

(54) Bezeichnung: FELDEFFEKTTRANSISTOR FÜR MESSUNGEN AN BIOKOMPONENTEN



(57) Abstract: The invention relates to a device for measuring living cells or similar biocomponents comprising a field effect transistor (1) which is provided with a source, a drain and a channel area (4) placed on a substrate. Said channel area (4) connects said source and drain and is provided with a gate-electrode (8) mounted thereon. The gate electrode (8) has at least two laterally disposed parallel electrode areas (10) which are perpendicular to a direction in which the channel area (4) connects the source (3a) to the drain (3b) in such a way that they are distant and electrically insulated from each other.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2005/085829 A1



TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) **Zusammenfassung:** Eine Vorrichtung zur Durchführung von Messungen an lebenden Zellen oder dergleichen Biokomponenten weist einen Feldeffekttransistor (1) auf, der auf einem Substrat eine Source, eine Drain und ein diese miteinander verbindendes Kanalgebiet (4) aufweist, auf dem eine Gate-Elektrode (8) angeordnet ist. Die GateElektrode (8) weist mindestens zwei seitlich nebeneinander angeordnete Elektrodenbereiche (10) auf, die quer zu der Richtung, in der das Kanalgebiet (4) die Source (3a) mit der Drain (3b) verbindet, voneinander beabstandet und elektrisch gegeneinander isoliert sind.

FELDEFFEKTTRANSISTOR FÜR MESSUNGEN AN BIOKOMPONENTEN

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Durchführung von Messungen an Bio-
komponenten, insbesondere an lebenden Zellen, mit mindestens einem Feldeffekt-
5 transistor, der auf einem Substrat eine Source, eine Drain und ein diese miteinander
verbindendes Kanalgebiet aufweist, auf dem eine Gate-Elektrode angeordnet ist,
die durch eine dünne Isolierschicht gegen das Kanalgebiet elektrisch isoliert ist.

Eine derartige Vorrichtung ist aus DE 196 23 517 C1 bekannt. Sie weist einen
10 Feldeffekttransistor auf, bei dem die Gate-Elektrode über eine Leiterbahn mit einer
von einem elektrischen Isolator umgrenzten, freigelassenen Kontaktfläche (Pad)
elektrisch leitend verbunden ist, die für eine Verbindung mit einer in einer Nährlö-
sung befindlichen lebenden biologischen Zelle dimensioniert ist. Mit einer derarti-
gen Vorrichtung kann das Aktionspotential einer an die Kontaktfläche angelager-
15 ten Zelle, insbesondere einer Nerven- oder Muskelzelle, extrazellulär gemessen
werden. Der Feldeffekttransistor hat ein Substrat aus Silizium, in das eine wannen-
förmige Halbleiterschicht eines ersten Ladungsträgertyps eingelassen ist. In dieser
Halbleiterschicht sind dotierte Drain- und Source-Bereiche angeordnet, zwischen
denen ein Kanalgebiet gebildet ist. Auf dem Kanalgebiet ist eine dünne Isolier-
20 schicht und auf dieser die Gate-Elektrode angeordnet. Die Gate-Elektrode besteht
aus Poly-Silizium und überdeckt das gesamte Kanalgebiet sowie die daran
angrenzenden Ränder der Drain und der Source. Die Gate-Elektrode bildet eine
Äquipotentialfläche, die ein an ihr anliegendes elektrisches Potential über die
gesamte, sich von der Drain zu der Source erstreckende Kanallänge verteilt, so
25 dass das Potential auch im Sättigungsbetrieb des Feldeffekttransistors, wenn sich
entlang der Kanallänge eine asymmetrische, einseitige Verteilung der freien
Ladungsträger in dem Kanalgebiet einstellt, an die Stellen gelangt, an denen das
Kanalgebiet seine größte Empfindlichkeit aufweist. Die Vorrichtung hat jedoch den
Nachteil, dass ihre Messempfindlichkeit stark reduziert ist, wenn die mit dem Gate
30 verbundene Kontaktfläche nur teilweise von der Zelle überdeckt wird, so dass die
Nährlösung, in der die Zelle angeordnet ist, mit den übrigen Bereichen der Kontakt-
fläche in Berührung gerät. Die Abnahme der Messempfindlichkeit wird vor allem
dadurch bewirkt, dass die von der biologischen Zelle in die Kontaktfläche und

- somit auch die Gate-Elektrode im Wesentlichen kapazitiv eingekoppelte elektrische Spannung der Ausgangsspannung einer Ersatzspannungsquelle mit hohem Quellenwiderstand entspricht. Da die Nährlösung aufgrund der darin enthaltenen Ionen im Vergleich zu dem Quellenwiderstand relativ niederohmig ist, reduziert sich
- 5 das an dem Gate anliegende Messsignal entsprechend, wenn die Ersatzspannungsquelle mit dem elektrischen Widerstand der Nährlösung belastet wird. Das zu messende Zellsignal wird dann durch die auf einem Referenzpotential liegende Nährlösung praktisch kurzgeschlossen, d.h. der überwiegende Teil der Spannung liegt nicht an dem Gate an sondern fällt an dem Quellenwiderstand der Ersatz-
- 10 spannungsquelle ab. Ungünstig ist außerdem, dass die aus der Gate-Elektrode, der Leiterbahn und der Kontaktfläche gebildete Anordnung eine relativ große elektrische Kapazität zu der Nährlösung aufweist, wodurch das Messsignal zusätzlich abgeschwächt wird.
- 15 Es besteht deshalb die Aufgabe, eine Vorrichtung der eingangs genannten Art zu schaffen, bei der die Gefahr, dass das Messsignal durch einen Kontakt der Gate-Elektrode mit einer Nährlösung, in der die zu messende Biokomponente(n) angeordnet ist (sind), reduziert ist.
- 20 Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, dass die Gate-Elektrode mindestens zwei seitlich nebeneinander angeordnete Elektrodenbereiche aufweist, die quer zu der Richtung, in der das Kanalgebiet die Source mit der Drain verbindet, voneinander beabstandet und elektrisch gegeneinander isoliert sind.
- 25 In vorteilhafter Weise ist also die Gate-Elektrode in mehrere elektrisch gegeneinander isolierte Elektrodenbereiche unterteilt, die quer zu einer die Source und Drain direkt miteinander verbindenden, etwa der Stromflussrichtung in dem Kanalgebiet entsprechenden Linie zueinander versetzt sind. Wenn eine in einer Nährlösung angeordnete Biokomponente, an der mit Hilfe des Feldeffekttransistors eine
- 30 Messung durchgeführt wird, die Gate-Elektrode nur teilweise überdeckt, derart, dass mindestens ein erster Elektrodenbereich der Gate-Elektrode mit der Nährlösung direkt in Kontakt steht und mindestens ein zweiter Elektrodenbereich vollständig von der Biokomponente überdeckt und durch diese gegen die Nährlösung abgedichtet wird, wird ein direkter Potentialausgleich zwischen dem ersten und dem zweiten
- 35 Elektrodenbereich und somit eine Belastung der an dem zweiten Elektrodenbe-

reich anliegenden Messspannung mit dem elektrischen Widerstand der mit dem ersten Elektrodenbereich in Kontakt befindlichen, auf einem Referenzpotential liegenden Nährlösung vermieden. Außerdem ist durch die unterteilte Gateelektrode die kapazitive Belastung des Messsignals durch parasitäre Kapazitäten gegenüber einer Vorrichtung mit einteiliger Gateelektrode reduziert. In vorteilhafter Weise ermöglicht die Vorrichtung dadurch auch dann eine relativ hohe Mess- und Detektionsempfindlichkeit, wenn die Biokomponente die Gate-Elektrode nur bereichsweise überdeckt. Die an den einzelnen Elektrodenbereichen anliegenden elektrischen Potentiale können insbesondere beim Betrieb des Feldeffekttransistors im Sättigungsbereich jeweils in den Teilbereich des Kanalgebiets eingekoppelt werden, in dem das Kanalgebiet seine größte Empfindlichkeit aufweist. Die Vorrichtung ist vorzugsweise derart ausgebildet, dass die zu messende Biokomponente direkt an der Gate-Elektrode immobilisiert sein kann. Die Vorrichtung ermöglicht einen hochohmigen Signalabgriff an der Biokomponente.

Vorteilhaft ist, wenn die Vorrichtung mindestens drei, insbesondere mindestens fünf und bevorzugt mindestens sieben der Elektrodenbereiche in einer Reihe nebeneinander aufweist. Wenn die Biokomponente die Gate-Elektrode nur teilweise überdeckt, kann dadurch bei unterschiedlichen Anordnungen der Biokomponente relativ zu der Gate-Elektrode insgesamt eine noch größere Messempfindlichkeit und Messsicherheit erreicht werden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung verlaufen die an das Kanalgebiet angrenzenden Ränder der Drain und der Source etwa parallel zueinander, wobei einander zugewandte Elektrodenränder zueinander benachbarter Elektrodenbereiche jeweils etwa rechtwinklig zu den an das Kanalgebiet angrenzenden Rändern der Drain und/oder der Source verlaufen. Die Trennlinien zwischen zueinander benachbart nebeneinander angeordneten Elektrodenbereichen verlaufen dann etwa in der Richtung, in welcher der elektrische Stromfluss in dem Kanalgebiet erfolgt. Dadurch wird eine gegenseitige Beeinflussung der an den einzelnen Elektrodenbereichen anliegenden elektrischen Potentiale noch wirkungsvoller vermieden.

Bei einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung ist auf der Drain und der Source jeweils eine vorzugsweise als Oxidschicht ausgebildete elektrische Isolator-

- schicht angeordnet ist, deren Dicke um einen Faktor von mindestens 10, gegebenenfalls 30 und bevorzugt 50 größer ist als die Dicke der Isolierschicht, wobei die Elektrodenbereiche und gegebenenfalls die Isolierschicht seitlich jeweils direkt an den dem Kanalgebiet zugewandten Rand der Isolatorschicht angrenzen. Durch diese Maßnahme wird eine noch geringe parasitäre Kapazität zwischen der bei der Messung mit der Nährlösung in Kontakt befindlichen Oberfläche der Vorrichtung und den von dieser Oberfläche beabstandeten Source- und Drain-Bereichen ermöglicht.
- Vorteilhaft ist, wenn die Fläche, welche die einzelnen Elektrodenbereiche jeweils auf dem Kanalgebiet überdecken, kleiner oder gleich der Fläche ist, die ein Fokalkontakt einer auf der Gate-Elektrode immobilisierbaren biologischen Zelle abdeckt und wenn die Fläche, welche die einzelnen Elektrodenbereiche jeweils auf dem Kanalgebiet überdecken insbesondere zwischen $0,5 \mu\text{m}^2$ und $5 \mu\text{m}^2$ beträgt. Dadurch wird eine noch größere Messempfindlichkeit und Zuverlässigkeit bei der Messsignalgewinnung an lebenden Zellen, die unterschiedliche Abmessungen aufweisen und/oder in unterschiedlichen Lagen relativ zu der Gate-Elektrode angeordnet sind, ermöglicht.
- Bei einer zweckmäßigen Ausgestaltung der Erfindung sind die Isolierschicht als Siliziumoxid-Schicht, insbesondere als Siliziumdioxid-Schicht, und die Gate-Elektrode als Edelmetall-Schicht, insbesondere als Palladium-Schicht, ausgebildet sind, wobei zwischen der Isolierschicht und der Gate-Elektrode eine Poly-Silizium-Schicht angeordnet ist, die in den zwischen zueinander benachbarten Elektrodenbereichen befindlichen Zwischenräumen jeweils unterbrochen ist, und dass zwischen der Poly-Silizium-Schicht und der Edelmetall-Schicht eine diese miteinander verbindende Edelmetall-Silizid-Schicht angeordnet ist. Die Gate-Elektrode kann dann bei der Fertigung der Vorrichtung durch die Vermittlung der Zwischenschicht strukturiert werden. Dazu werden bei dem Feldeffekttransistor zunächst die Source- und Drain-Bereiche sowie das Kanalgebiet auf der dotierten Halbleiterschicht (diese kann durch das Substrat oder einen wannenförmigen Bereich auf dem Substrat gebildet sein) erzeugt, um danach auf dem Kanalgebiet die elektrisch isolierende Siliziumoxid-Schicht (Gateoxid) zu erzeugen. Auf diese wird dann eine Poly-Silizium-Schicht ganzflächig aufgebracht und danach derart strukturiert, dass sie nur noch an den Stellen vorhanden ist, auf denen später die Gate-Elektrode angeordnet sein soll.

Nun werden auf das Substrat strukturierte Schichten zur Bildung von Leiterbahnen aufgebracht. Zwischen den einzelnen Lagen der Leiterbahnschichten werden elektrisch isolierende Schichten angeordnet. Als Deckschicht wird eine Passivierungsschicht aufgebracht. Dann werden über den Stellen, an denen sich das Poly-Silizium befindet, Vertiefungen eingätzt, die sich bis zu der als Ätzstopp dienenden Poly-Silizium-Schicht erstrecken. Falls die Gate-Elektrode den Boden der Vertiefungen nur teilweise bedecken soll, wird die Poly-Silizium-Schicht in den Vertiefungen strukturiert. Anschließend wird ganzflächig eine Metallisierung aus einem Edelmetall aufgetragen. In einer nachfolgenden Wärmebehandlung diffundiert Silizium aus der Poly-Silizium-Schicht in die Edelmetall-Schicht und bildet in einem von der Oberfläche der Edelmetall-Schicht beabstandeten Bereich der Edelmetall-Schicht ein Edelmetall-Silizid. Das Edelmetall haftet dadurch besser an der Poly-Silizium-Schicht als an der übrigen Oberfläche, so dass es mechanisch, beispielsweise mit Hilfe von Ultraschallwellen, entsprechend der Struktur Poly-Silizium-Schicht strukturiert werden kann. Dabei löst sich das Edelmetall nur an den Stellen, die nicht mit der Poly-Silizium-Schicht in Kontakt stehen, ab.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist vorzugsweise derart ausgestaltet, dass die Biokomponente direkt mit der auf dem Kanalgebiet angeordneten Gate-Elektrode in Kontakt bringbar ist, d.h. die Biokomponente befindet sich während der Messung bevorzugt an der dem Kanalgebiet abgewandten Seite der Gate-Elektrode direkt über dem Kanalgebiet. Dadurch ergibt sich an der Gate-Elektrode eine kleine parasitäre Kapazität. Die Gate-Elektrode grenzt zu diesem Zweck bevorzugt an eine Messkammer oder einen Trog zur Aufnahme der Biokomponente(n) und gegebenenfalls einer diese enthaltende(n) Nährlösung an.

Im Rahmen der Erfindung liegen aber auch Lösungen, bei denen die einzelnen Elektrodenbereiche jeweils über eine Leiterbahn mit einem elektrischen Kontaktelement (Pad) verbunden ist, das zum Kontaktieren der Biokomponente in einem von der Gate-Elektrode beabstandeten Anlagebereich für die Biokomponente angeordnet ist. Diese Ausführungsform wird bevorzugt, wenn eine räumliche Trennung zwischen dem eigentlichen Feldeffekttransistor und der (den) Biokomponente(n) vorteilhaft ist.

Bei einer zweckmäßigen Ausführungsform der Erfindung weist die Vorrichtung mehrere der Feldeffekttransistoren auf, wobei diese Feldeffekttransistoren auf einem gemeinsamen Halbleitersubstrat vorzugsweise matrixförmig nebeneinander angeordnet sind. Die Vorrichtung ermöglicht dann eine orts aufgelöste Messsignalerfassung an den Biokomponenten.

Bei einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung ist mindestens ein Elektrodenbereich der Gate-Elektrode und/oder eine zusätzlich zu den Elektrodenbereichen vorhandene und zu diesen benachbarte Stimulationselektrode mit einer elektrischen Stimulationseinrichtung für die Biokomponente verbunden. Die Stimulationseinrichtung weist eine elektrische Spannungsquelle auf, die über einen elektrischen Schalter mit dem Elektrodenbereich und/oder Stimulationselektrode verbindbar ist. Mit Hilfe der Vorrichtung kann an Zellkulturen, die mehrere miteinander vernetzte Nervenzellen aufweisen, die Ausbreitung von elektrischen Signalen und/oder Signalmustern innerhalb der Zellkultur untersucht werden. Dazu wird zunächst ein elektrisches Stimulationspotential an den mindestens einen Elektrodenbereich und/oder die Stimulationselektrode angelegt, anschließend wieder entfernt, um danach mit Hilfe der Elektrodenbereiche die Antwort der Zelle(n) auf das Stimulationspotential zu messen.

Nachfolgend ist ein Ausführungsbeispiel der Erfindung anhand der Zeichnung näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 eine dreidimensionale Teilansicht einer einen Feldeffekttransistor aufweisenden Vorrichtung zur Durchführung von Messungen an Biokomponenten, wobei die Vorrichtung im Bereich des Feldeffekttransistors im Querschnitt dargestellt ist,

Fig. 2 eine Aufsicht auf die in Fig. 1 gezeigte Vorrichtung im Bereich des Feldeffekttransistors, wobei eine strukturierte Gatebeschichtung erkennbar ist,

Fig. 3 eine Teilaufsicht auf die Vorrichtung in Gebrauchsstellung, und

Fig. 4 einen Querschnitt durch die Vorrichtung, wobei parasitäre Kapazitäten schematisch dargestellt sind.

Eine Vorrichtung zur Durchführung von extrazellulären Zellpotentialmessungen an
5 lebenden biologischen Zellen weist einen Halbleiterchip auf, in den mindestens ein
Feldeffekttransistor 1 integriert ist, der mit einem in der Zeichnung nicht näher
dargestellten Messverstärker verbunden ist. Bei dem in Fig. 1 gezeigten Ausführungs-
beispiel weist der Halbleiterchip eine dotierte Halbleiterschicht 2 eines ersten
Ladungsträgertyps auf, die durch das Substrat des Halbleiterchips gebildet ist. Es
10 sind aber auch andere Ausführungsbeispiele denkbar, bei denen die Halbleiter-
schicht 2 als wannenförmiger dotierter Bereich (Well) in das Halbleiter-Substrat
eingelassen ist.

Auf der Halbleiterschicht 2 sind dotierte Bereiche eines zweiten Ladungsträgertyps
15 angeordnet, von denen der eine Bereich die Source 3a und der andere Bereich
die Drain 3b des Transistors 1 bildet, wenn dieser an dem Messverstärker ange-
schlossen ist. In Fig. 1 ist erkennbar, dass die Source 3a und die Drain 3b in die
Oberfläche der Halbleiterschicht 2 eingelassen und durch ein zwischen ihnen
befindliches Kanalgebiet 4 seitlich voneinander beabstandet sind. An einer von
20 dem Kanalgebiet 4 entfernten Stelle ist die Source 3a mit einem Source-Kontakt 5a
und die Drain 3b mit einem Drain-Kontakt 5b verbunden, die an dem Messverstär-
ker angeschlossen sind. In Fig. 1 rechts ist erkennbar, dass der Source-Kontakt 5a
außerdem an der Halbleiterschicht 2 (Substrat) angeschlossen ist.

25 Auf dem Kanalgebiet 4 ist eine Isolierschicht 6 angeordnet, die als dünne Oxid-
schicht ausgebildet ist und sich durchgängig über das Kanalgebiet 4 und die
beidseits daran angrenzenden Randbereiche 7a, 7b der Source 3a und der Drain
3b erstreckt. Auf die Isolierschicht 6 ist eine in der Zeichnung nicht näher dargestell-
te strukturierte Poly-Silizium-Schicht aufgebracht, auf der eine im Ganzen mit 8
30 bezeichnete Gate-Elektrode angeordnet ist, die durch eine Metallisierung gebildet
ist. Die Metallisierung besteht aus einem korrosionsbeständigen Edelmetall,
vorzugsweise aus Palladium. Im Übergangsbereich von der Poly-Silizium-Schicht zu
der Gate-Elektrode 8 ist eine Metall-Silizid-Schicht gebildet. Die Gate-Elektrode 8
haftet dadurch gut an der Poly-Silizium-Schicht an bzw. ist fest mit dieser verbunden.

Die Gate-Elektrode 8 grenzt direkt an einen Aufnahmeraum 9 an, der zur Aufnahme von in einer Nährlösung 15 befindlichen lebenden Zellen 14 ausgebildet ist.

Wie in Fig. 1 besonders gut erkennbar ist, weist die Gate-Elektrode 8 mehrere
5 seitlich nebeneinander angeordnete Elektrodenbereiche 10 auf, die parallel zu der Erstreckungsebene des Halbleiterchips etwa rechtwinklig zu der in Fig. 1 durch den Doppelpfeil 11 markierten Richtung, in der das Kanalgebiet 4 die Source 3a mit der Drain 3b verbindet, voneinander beabstandet und elektrisch gegeneinander isoliert sind. Die einzelnen Elektrodenbereiche 10 sind jeweils etwa rechteckförmig
10 ausgebildet und erstrecken sich in der Richtung 11, in der das Kanalgebiet 4 die Source 3a mit der Drain 3b verbindet, unterbrechungsfrei über das Kanalgebiet 4. In Fig. 2 ist erkennbar, dass die Elektrodenbereiche 10 jeweils mit ihrem einen Ende den an das Kanalgebiet 4 angrenzenden Randbereich 7a der Source 3a und mit ihrem gegenüberliegenden anderen Ende den an das Kanalgebiet 4 angrenzenden
15 Randbereich 7b der Drain 3b überdecken.

Zueinander benachbarte Elektrodenbereiche 10 sind jeweils durch einen schmalen Zwischenraum voneinander beabstandet, der in der Aufsicht auf den Halbleiterchip jeweils etwa rechtwinklig zu den an das Kanalgebiet 4 angrenzenden
20 Rändern der Source 3a und der Drain 3b verläuft. Parallel zu diesen Rändern sind die Elektrodenbereiche 10 in gerader Linie zueinander versetzt, so dass sich insgesamt eine etwa rechteckige, aus mehreren in einer Reihe angeordneten Elektrodenbereichen 10 bestehende, längliche Gate-Elektrode 8 ergibt, den Abmessungen an die einer biologischen Zelle angepasst sind. In Fig. 2 ist erkennbar, dass sich die Source 3a und die Drain 3b jeweils unterbrechungsfrei über
25 sämtliche Elektrodenbereiche 10 der Gate-Elektrode 8 erstrecken.

Auf der Source 3a und der Drain 3b ist mit Abstand zu dem Kanalgebiet 4 jeweils eine elektrische Isolatorschicht 12a, 12b angeordnet, die als Dickoxidschicht
30 (Feldoxidschicht) ausgebildet ist und eine größere Dicke aufweist als die Isolierschicht 6. Die Elektrodenbereiche 10 und die Isolierschicht 6 grenzen seitlich jeweils mit ihrem einen Ende an die auf der Source 3a befindliche Isolatorschicht 12a und mit ihrem anderen Ende an die auf der Drain 3b befindliche Isolatorschicht 12b an. Auf den Isolatorschichten 12a, 12b ist als Decklage eine Passivierungsschicht 13

angeordnet, die mit Abstand zu der Gate-Elektrode 8 endet, so dass diese zugänglich ist.

Fig. 3 zeigt eine Aufsicht auf die Vorrichtung in Gebrauchsstellung. Deutlich ist
5 erkennbar, dass an der Oberfläche des Halbleiterchips eine biologische Zelle 14 immobilisiert ist, die in einer Nährlösung 15 (Fig. 4) angeordnet ist, die über eine in der Zeichnung nicht näher dargestellte Referenzelektrode auf einem elektrischen Referenzpotential liegt, beispielsweise dem an dem Source-Kontakt 5a anliegenden Potential. Die Zelle 14 ist derart relativ zu der Gate-Elektrode 8 positioniert, dass
10 sie einige der Elektrodenbereiche 10 vollständig überdeckt. Dabei haftet die Zelle derart an diesen Elektrodenbereichen 10 und den diese umgrenzenden, elektrisch gegen die Elektrodenbereiche 10 isolierten Oberflächenbereichen des Halbleiterchips an, dass die Zelle 14 diese Elektrodenbereiche 10 gegen die Nährlösung 15 abdichtet. Die übrigen Elektrodenbereiche 10 haben zumindest bereichsweise
15 Kontakt zu der Nährlösung 15 und liegen somit auf dem an der Nährlösung 15 anliegenden Referenzpotential. Da die Gate-Elektrode 8 in mehrere Elektrodenbereiche 10 unterteilt ist, wird vermieden, dass das von der Zelle 14 über die Zellmembran in die durch die Zelle 14 gegen die Nährlösung 15 abgedichteten Elektrodenbereiche 10 eingekoppelte Zellpotential auf das vergleichsweise
20 niederohmige Referenzpotential gezogen werden. Die Vorrichtung ermöglicht deshalb auch dann, wenn die Gate-Elektrode 8 nur teilweise von der Zelle 14 überdeckt ist, eine genaue Messung von Zellpotentialänderungen.

In Fig. 4 sind die durch die Vorrichtung in dem von der Zelle 14 überdecken Bereich
25 gebildeten elektrischen Kapazitäten schematisch in Form eines elektrischen Ersatzschaltbilds eingezeichnet. Deutlich ist erkennbar, dass die Kondensatorplatten des Ersatzkondensators C_{Fox} für die durch die Isolatorschichten 12a, 12b gebildeten elektrischen Kapazitäten und die Kondensatorplatten des Ersatzkondensators C_{Pass} für die durch den von der Zelle 14 überdecken Bereich der Passivierungsschicht 13
30 gebildeten elektrischen Kapazitäten jeweils wesentlich weiter voneinander beabstandet sind als die Kondensatorplatten des Ersatzkondensators C_{ox} für die durch die Gate-Elektrode 8 gebildete elektrische Kapazität. Die Kapazitäten C_{Fox} und C_{Pass} sind daher wesentlich kleiner als die Gesamtkapazität der Gate-Elektrode 8. Da diese in mehrere, auf dem Halbleiterchip elektrisch gegeneinander isolierte
35 Elektrodenbereiche unterteilt ist, ist auch die durch die Kapazität C_{ox} auf das Mess-

signal einwirkende kapazitive Last nur relativ klein. Die Vorrichtung ermöglicht deshalb insgesamt eine hohe Messempfindlichkeit und eine breitbandige, weitgehend verzerrungsfreie Messsignalgewinnung.

- 5 In Fig. 4 ist außerdem ein ohmscher Ersatzwiderstand R_{Seal} erkennbar, der den Seal-Widerstand nachbildet, über den der Bereich der Zellmembrane, der innerhalb des Auflagebereichs der Zelle angeordnet und vom Rand des Auflagebereichs beabstandet ist, mit der elektrischen Kapazität verbunden ist, die zwischen dem außerhalb des Auflagebereichs der Zelle befindlichen Bereich der Passivierungsschicht 13 und der Halbleiterschicht 2 gebildet ist. Die Zelle 14 dichtet gegen die
- 10 Oberfläche der Passivierungsschicht 13 ab, wenn sie an dieser angelagert ist. In Fig. 4 ist der Abstand zwischen der Zellmembrane und der Passivierungsschicht 13 aus Gründen der Übersichtlichkeit stark vergrößert dargestellt.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Durchführung von Messungen an Biokomponenten, insbesondere an lebenden Zellen, mit mindestens einem Feldeffekttransistor (1),
5 der auf einem Substrat eine Source, eine Drain und ein diese miteinander verbindendes Kanalgebiet (4) aufweist, auf dem eine Gate-Elektrode (8) angeordnet ist, die durch eine dünne Isolierschicht (6) gegen das Kanalgebiet (4) elektrisch isoliert ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Gate-Elektrode (8) mindestens zwei seitlich nebeneinander angeordnete Elektrodenbereiche
10 (10) aufweist, die quer zu der Richtung, in der das Kanalgebiet (4) die Source (3a) mit der Drain (3b) verbindet, voneinander beabstandet und elektrisch gegeneinander isoliert sind.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens
15 drei, insbesondere mindestens fünf und bevorzugt mindestens sieben der Elektrodenbereiche (10) in einer Reihe nebeneinander angeordnet sind.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass an das Kanalgebiet (4) angrenzende Ränder der Drain (3a) und der Source (3b) etwa
20 wa parallel zueinander verlaufen und dass einander zugewandte Elektrodenränder zueinander benachbarter Elektrodenbereiche (10) jeweils etwa rechtwinklig zu den an das Kanalgebiet (4) angrenzenden Rändern der Drain (3a) und/oder der Source (3b) verlaufen.
- 25 4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass auf der Drain (3a) und der Source (3b) jeweils eine vorzugsweise als Oxidschicht ausgebildete elektrische Isolatorschicht (12a, 12b) angeordnet ist, deren Dicke um einen Faktor von mindestens 10, gegebenenfalls 30 und
30 bevorzugt 50 größer ist als die Dicke der Isolierschicht (6), und dass die Elektrodenbereiche (10) und gegebenenfalls die Isolierschicht (6) seitlich jeweils direkt an den dem Kanalbereich (4) zugewandten Rand der Isolatorschicht (12a, 12b) angrenzen.
- 35 5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Fläche, welche die einzelnen Elektrodenbereiche (10) jeweils auf

dem Kanalgebiet (4) überdecken, kleiner oder gleich der Fläche ist, die ein Fokalkontakt einer auf der Gate-Elektrode immobilisierbaren biologischen Zelle (14) abdeckt und vorzugsweise zwischen $0,5 \mu\text{m}^2$ und $5 \mu\text{m}^2$ beträgt.

- 5 6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Isolierschicht (6) als Siliziumoxid-Schicht, insbesondere als Siliziumdioxid-Schicht, und die Gate-Elektrode (8) als Edelmetall-Schicht, insbesondere als Palladium-Schicht, ausgebildet sind, dass zwischen der Isolierschicht (6) und der Gate-Elektrode (8) eine Poly-Silizium-Schicht (8) angeordnet ist, die in
10 den zwischen zueinander benachbarten Elektrodenbereichen (10) befindlichen Zwischenräumen jeweils unterbrochen ist, und dass zwischen der Poly-Silizium-Schicht (8) und der Edelmetall-Schicht eine diese miteinander verbindende Edelmetall-Silizid-Schicht angeordnet ist.
- 15 7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Gate-Elektrode direkt an eine Messkammer oder einen Trog zur Aufnahme der Biokomponente(n) und gegebenenfalls einer diese enthaltende(n) Nährlösung angrenzt.
- 20 8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die einzelnen Elektrodenbereiche (10) jeweils über eine Leiterbahn mit einem elektrischen Kontaktelement verbunden ist, das zum Kontaktieren der Biokomponente in einem von der Gate-Elektrode (8) beabstandeten Anlagebereich für die Biokomponente angeordnet ist.
- 25 9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie mehrere der Feldeffekttransistoren (1) aufweist, und dass diese Feldeffekttransistoren (1) auf einem gemeinsamen Halbleitersubstrat vorzugsweise matrixförmig nebeneinander angeordnet sind.
- 30 10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Elektrodenbereich (10) Gate-Elektrode (8) und/oder eine zusätzlich zu den Elektrodenbereichen vorhandene und zu diesen benachbarte Stimulationselektrode mit einer elektrischen Stimulationseinrichtung für die Biokomponente verbunden ist.
- 35

11. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur extrazellulären Messung eines Signals an einer biologischen Zelle, insbesondere einer Zellpotentialänderung.

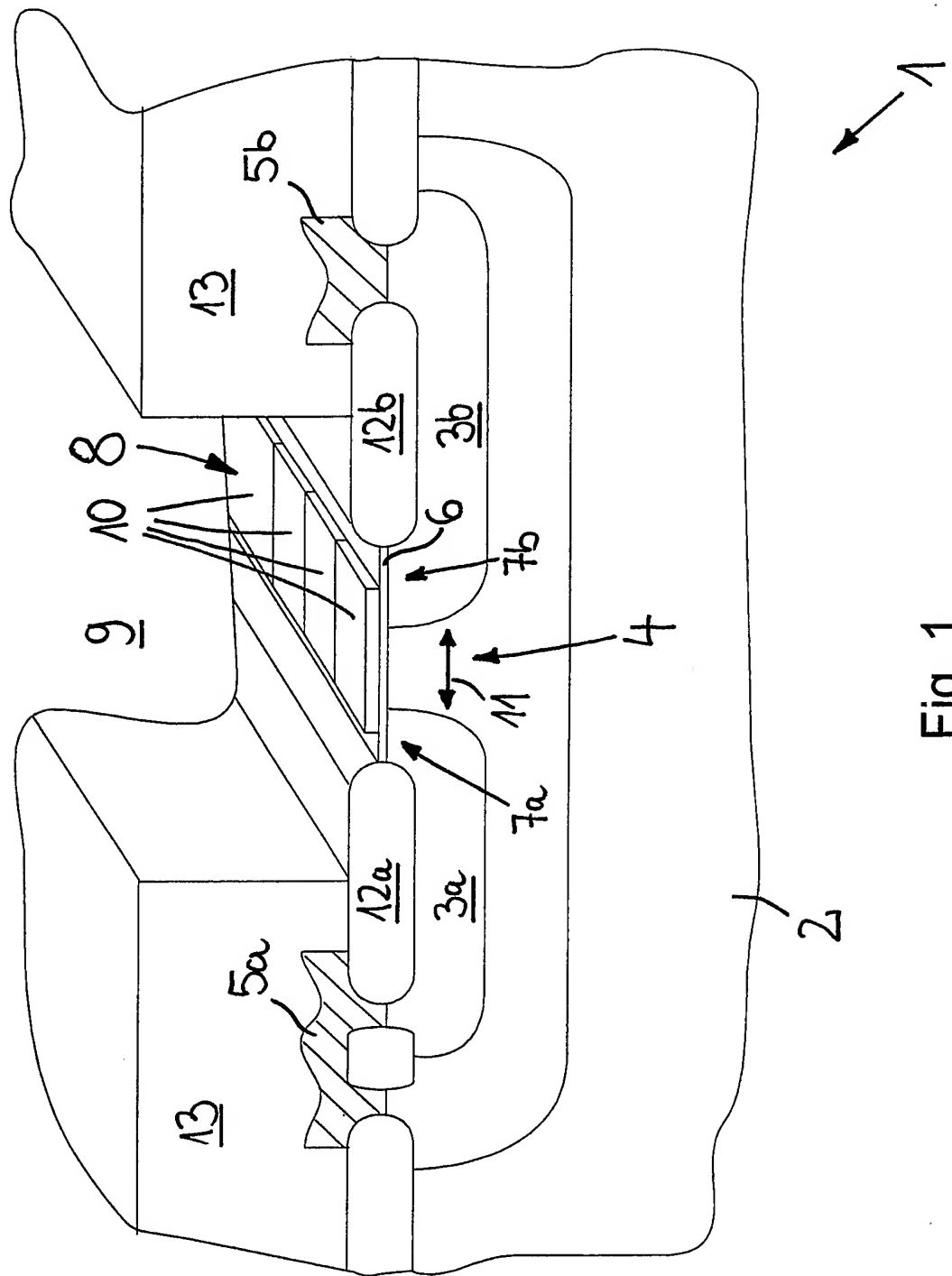


Fig. 1

2/3

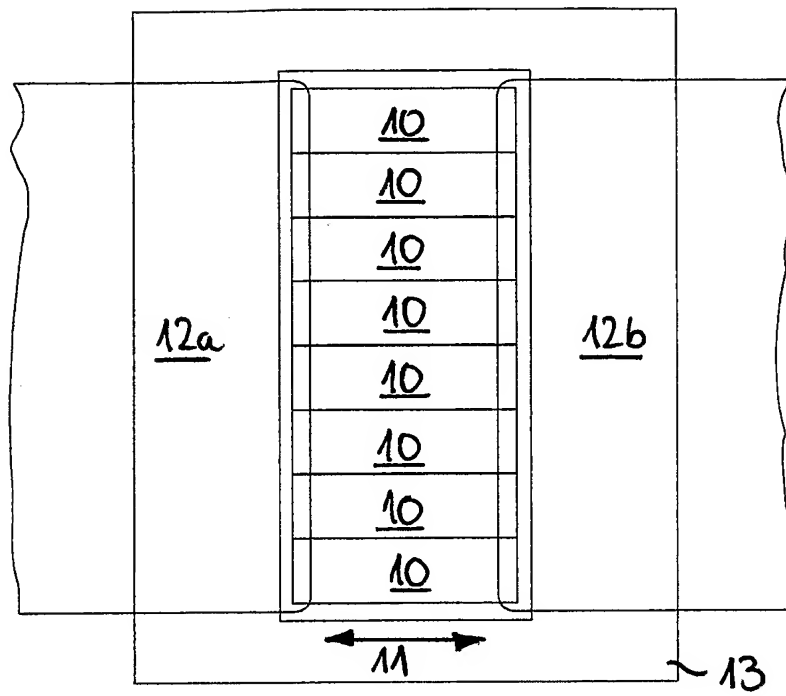


Fig. 2

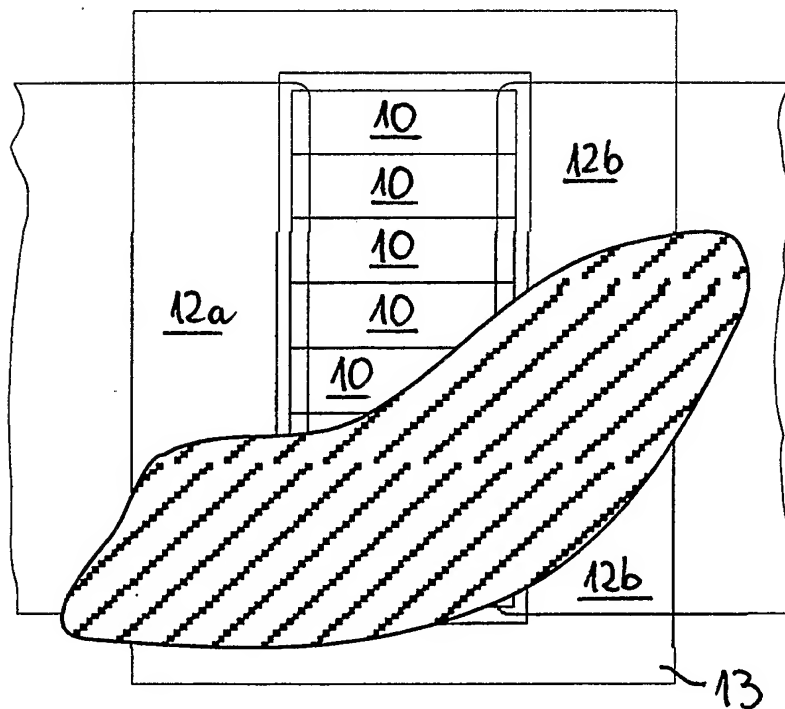


Fig. 3

3/3

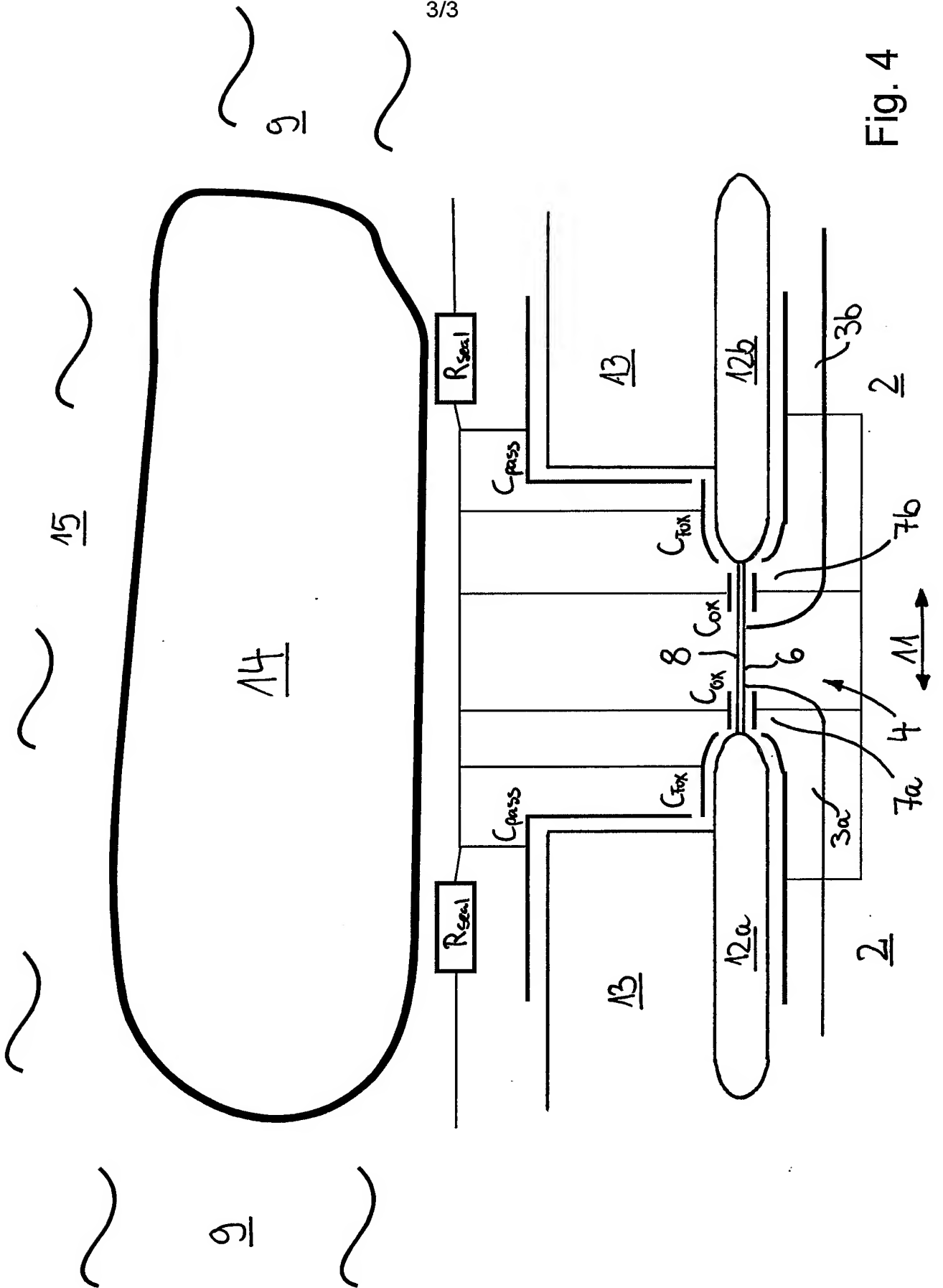


Fig. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/002128

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01N27/414 G01N33/487

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EP0-Internal, INSPEC, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 38 35 339 A1 (FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR FOERDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG EV, 8) 27 April 1989 (1989-04-27) column 2, lines 15-44; claims 1,4; figures 1,3	1-10
A	STETT A ET AL: "TWO-WAY SILICON-NEURON INTERFACE BY ELECTRICAL INDUCTION" PHYSICAL REVIEW E. STATISTICAL PHYSICS, PLASMAS, FLUIDS, AND RELATED INTERDISCIPLINARY TOPICS, AMERICAN INSTITUTE OF PHYSICS, NEW YORK, NY, US, vol. 55, no. 2, February 1997 (1997-02), pages 1779-1782, XP000913528 ISSN: 1063-651X abstract; figure 1	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 July 2005

Date of mailing of the international search report

20/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wilhelm, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/002128

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KRAUSE M ET AL: "Extended gate electrode arrays for extracellular signal recordings" SENSORS AND ACTUATORS B, ELSEVIER SEQUOIA S.A., LAUSANNE, CH, vol. 70, no. 1-3, 1 November 2000 (2000-11-01), pages 101-107, XP004224587 ISSN: 0925-4005 abstract; figure 4 -----	1-11
A	BAUMANN W H ET AL: "Microelectronic sensor system for microphysiological application on living cells" SENSORS AND ACTUATORS B, ELSEVIER SEQUOIA S.A., LAUSANNE, CH, vol. 55, no. 1, 25 April 1999 (1999-04-25), pages 77-89, XP004175066 ISSN: 0925-4005 abstract; figures 7,20 -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/002128

Patent document
cited in search report

Publication
date

Patent family
member(s)

Publication
date

DE 3835339

A1

27-04-1989

NONE

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/002128

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 G01N27/414 G01N33/487

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, INSPEC, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 38 35 339 A1 (FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG EV, 8) 27. April 1989 (1989-04-27) Spalte 2, Zeilen 15-44; Ansprüche 1,4; Abbildungen 1,3	1-10
A	STETT A ET AL: "TWO-WAY SILICON-NEURON INTERFACE BY ELECTRICAL INDUCTION" PHYSICAL REVIEW E. STATISTICAL PHYSICS, PLASMAS, FLUIDS, AND RELATED INTERDISCIPLINARY TOPICS, AMERICAN INSTITUTE OF PHYSICS, NEW YORK, NY, US, Bd. 55, Nr. 2, Februar 1997 (1997-02), Seiten 1779-1782, XP000913528 ISSN: 1063-651X Zusammenfassung; Abbildung 1	1-11

-/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Juli 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

20/07/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Wilhelm, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/002128

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>KRAUSE M ET AL: "Extended gate electrode arrays for extracellular signal recordings"</p> <p>SENSORS AND ACTUATORS B, ELSEVIER SEQUOIA S.A., LAUSANNE, CH, Bd. 70, Nr. 1-3, 1. November 2000 (2000-11-01), Seiten 101-107, XP004224587 ISSN: 0925-4005 Zusammenfassung; Abbildung 4</p>	1-11
A	<p>BAUMANN W H ET AL: "Microelectronic sensor system for microphysiological application on living cells"</p> <p>SENSORS AND ACTUATORS B, ELSEVIER SEQUOIA S.A., LAUSANNE, CH, Bd. 55, Nr. 1, 25. April 1999 (1999-04-25), Seiten 77-89, XP004175066 ISSN: 0925-4005 Zusammenfassung; Abbildungen 7,20</p>	1-11

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/002128

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 3835339	A1	27-04-1989	KEINE